

#4



IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicants: EMILE LORIA ET AL. Docket No.: 01-346
Serial No.: 09/867,159 Examiner :
Filed : May 29, 2001 Art Unit :
For : ANTI-ALLERGIC PHARMACEUTICAL
COMPOSITION CONTAINING AT LEAST
ONE ALLERGEN AND AT LEAST ONE
ANTI-HISTAMINE COMPOUND

900 Chapel Street
Suite 1201
New Haven, CT 06510-2802

REQUEST TO ENTER PRIORITY DOCUMENTS INTO RECORD


Hon. Commissioner of Patents and Trademarks
United States Patent and Trademark Office
Washington, D.C. 20231

Dear Sir:

Please make of record the attached certified copy of
French Patent Application No. 01/05929, filed May 3, 2001 and
certified copy of French Patent Application No. 01/04370,
filed March 30, 2001, the priority of which is hereby claimed
under the provisions of 35 U.S.C. 119.

Respectfully submitted,

EMILE LORIA ET AL.

By 
Barry L. Kelmachter
Attorney for Applicants

I hereby certify that this correspondence is being
deposited with the United States Postal Service as first
class mail in an envelope addressed to: Commissioner
of Patents and Trademarks, Washington, DC 20231

on September 11, 2001

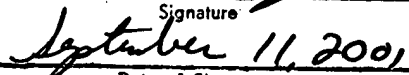
(Date of Deposit)

Nicole Motzer

Name and Reg. No. of Attorney



Signature



Date of Signature

Date: September 11, 2001

Area Code: 203
Telephone: 777-6628-ext. 114
Telefax : 865-0297



THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)



R E P U B L I Q U E F R A N C A I S E



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le **21 JUIN 2001**

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHÉ

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04
Télécopie : 33 (1) 42 93 59 30
www.inpi.fr

THIS PAGE BLANK (USPTO)



26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Remplir impérativement la 2ème page.

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 190600

REMISE DES RÉFÉRENCES DATE 3 MAI 2001 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0105929 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE 03 MAI 2001 PAR L'INPI		1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE BREESE-MAJEROWICZ 3 avenue de l'Opéra 75001 PARIS	
Vos références pour ce dossier (facultatif) 13872FR			
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
<i>Demande de brevet initiale</i> <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i>		N° _____ Date ____/____/____ N° _____ Date ____/____/____	
Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i>		<input type="checkbox"/> N° _____ Date ____/____/____	
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) COMPOSITION PHARMACEUTIQUE ANTI-ALLERGIQUE COMPRENANT AU MOINS UN ALLERGENE ET AU MOINS UN COMPOSE ANTIHISTAMINIQUE			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation France Date <u>30 / 03 / 2001</u> N° 0104370 Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		ANTIALIS	
Prénoms			
Forme juridique		S.A.R.L.	
N° SIREN		
Code APE-NAF		
Adresse	Rue	106 chemin des Fontanelles	
	Code postal et ville	31500	TOULOUSE
Pays		France	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			



BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

REMISE DES REMPLISSEMENTS DATE 3 MAI 2001 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0105929 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI	DB 540 W / 190500
Vos références pour ce dossier : <i>(facultatif)</i>		13872FR	
6 MANDATAIRE			
Nom		BREESE	
Prénom		Pierre	
Cabinet ou Société		BREESE-MAJEROWICZ	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Adresse	Rue	3 avenue de l'Opéra	
	Code postal et ville	75001	Paris
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		01 47 03 67 77	
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		01 47 03 67 78	
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>		office@breese.fr	
7 INVENTEUR (S)			
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée	
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (<i>joindre un avis de non-imposition</i>) <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt (<i>joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence</i>) :	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) BREESE Pierre 921038		VISA DE LA PRÉFECTURE DU DE L'INPI A. TROUDART	

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1.. / 1..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 250899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		13872FR	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0105929	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
COMPOSITION PHARMACEUTIQUE ANTI-ALLERGIQUE COMPRENANT AU MOINS UN ALLERGENE ET AU MOINS UN COMPOSE ANTIHISTAMINIQUE			
LE(S) DEMANDEUR(S) :			
ANTIALIS S.A.R.L. 106 chemin des Fontanelles 31500 TOULOUSE France			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		LORIA	
Prénoms		Emile	
Adresse	Rue	31 rue du Docteur Arlaud	
	Code postal et ville	31500	TOULOUSE
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		TERRASSE	
Prénoms		Gaëtan	
Adresse	Rue	149 rue Anatole France	
	Code postal et ville	71230	SAINT-VALLIER
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		TREHIN	
Prénoms		Yves	
Adresse	Rue	106 chemin des Fontanelles	
	Code postal et ville	31500	TOULOUSE
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)			
Le 3 mai 2001			
BREESSE Pierre 921038			

THIS PAGE BLANK (USPTO)

5 COMPOSITION PHARMACEUTIQUE ANTI-ALLERGIQUE
COMPRENANT AU MOINS UN ALLERGENE ET AU MOINS UN COMPOSE
ANTI-HISTAMINIQUE.

10 La présente invention concerne de nouvelles
compositions pharmaceutiques pour la prévention et le
traitement de l'allergie. Les allergies constituent un
fléau dont souffre 25% de la population mondiale. Ce
nombre est en augmentation en liaison avec une évolution
de la toxicité de l'environnement (poussière, aliments,
15 véhicule automobile). En outre, le risque pour un
individu de souffrir d'allergie augmente en cas
d'antécédents allergiques chez les parents.

20 Le mécanisme biologique de l'allergie peut
être décrit comme une réaction anormalement amplifiée
suite à l'entrée de l'allergène dans l'organisme. Les
événements ci-après sont responsables de la réaction:

- identification de l'allergène par
l'organisme,
- 25 - sécrétion de cytokines en réponse à la
pénétration des allergènes,
- transformation des cellules Th1 en
cellules Th2, avec apparition de clones spécifiques à
l'antigène,
- 30 - les cellules Th2 synthétisent des
Interleukines 4 et 13, responsables de l'aggravation des
symptômes allergiques par la recrudescence de la
synthèse des IgE ,
- la phase terminale de la réaction est la
35 libération d'histamine et sérotonine avec un effet
recruteur sur les clones Th2,

5 - réaction d'auto-entretien toxique et inflammatoire, même en dehors d'une stimulation antigénique.

10 Les cellules présentatrices d'antigène (CPA: macrophages cellules dendritiques, lymphocytes B) participent à la réaction d'hypersensibilité par une coopération cellulaire fondamentale pour entraîner la réaction immune. L'allergie appartient à la classe des réactions de défense contre le non soi. Les principaux
15 allergènes sont les acariens(80%) et les pollens (20%).

 Les réactions d'auto-stimulation de clones CPA spécifiques ont un effet sur le niveau général de libération d'histamine et sérotonine avec pour
20 conséquence d'aggraver la symptomatologie générale clinique.

 Le niveau de recrutement de nouvelles cellules sécrétant des IgE est ainsi accru facilitant
25 alors l'explosion des signes cliniques lors de la pénétration d'un nouvel allergène dans l'organisme. Ceci peut être observé chez l'atopique où les réactions allergiques sont violentes du fait d'un niveau élevé de clone Th 2 favorisant la synthèse d' IgE.

30
 La réaction générale observée du fait de la pénétration du nouvel allergène n'est pas due à la toxicité de celui-ci, mais tout simplement au fait qu'il existe un niveau de déclenchement des phénomènes
35 allergiques très bas favorisé par les autres sensibilisations.

5 L'allergie est une réaction due à une
hypersynthèse des immunoglobulines IgE. La réaction
inflammatoire affecte principalement la sphère
respiratoire et ORL, avec une focalisation pathologique
au niveau du nez, des poumons et de la peau. Les
10 pathologies associées à l'allergie sont invalidantes et
souffrent du manque d'efficacité du traitement classique.
Il n'y a pas de stratégie préventive et les moyens
curatifs sont insuffisants ou mal utilisés.

15 Le traitement usuel de la maladie allergique
consiste, dans un premier temps, en la reconnaissance de
l'allergène responsable: acariens, pollen, moisissures,
aliments. Dans un deuxième temps, on édicte des mesures
d'éviction. Dans un troisième temps, un traitement est
20 proposé dont le focus s'effectue sur l'organe cible qui
apparaît symptomatique: traitement ORL sur une rhinite,
traitement antiasthmatique si la sphère atteinte est la
sphère respiratoire, traitement dermatologique si
l'atteinte est cutanée.

25 En cas d'échec des mesures précédentes, on
peut proposer des mesures thérapeutiques isolées ou
complémentaires par le choix d'une immunothérapie
spécifique (pollen spécifique, acarien spécifique,
30 moisissures spécifiques). La complexité du traitement mis
en route empêche une adhésion à ce dernier. La succession
de thérapeutiques est un facteur d'échec patent des
traitements.

35 La présente invention a précisément pour but
d'offrir de nouveaux moyens de traitement des allergies à
la fois préventif et curatif.

5 Ce but est atteint en traitant les deux
versants principaux de la réaction immune:

- d'une part, l'amont de la réaction
immune, qui après présentation de l'antigène aux CPA
aboutit à une synthèse accrue des IgE responsables de
10 l'auto recrutement des cellules de l'immunité et

- d'autre part, l'aval de la réaction
immune, qui aboutit à la libération des médiateurs
préformés essentiellement l'histamine et responsables de
la symptomatologie clinique finale.

15

L'utilisation éventuellement conjointe d'un
inhibiteur de la synthèse d'histamine permet de réduire
la concentration de celle-ci et améliore ainsi
l'efficacité thérapeutique de la composition
20 pharmaceutique selon l'invention.

L'invention concerne une composition
pharmaceutique anti-allergique comprenant au moins deux
agents actifs choisis parmi : (i) un allergène, (ii) un
composé antihistamique, (iii) un inhibiteur de synthèse
25 d'histamine, lesdits agents actifs étant associés dans
ladite composition avec un véhicule pharmaceutiquement
acceptable.

En conséquence, l'invention a plus
particulièrement pour objet une composition
30 pharmaceutique anti-allergique comprenant (i) au moins un
allergène et (ii) au moins un composé antihistamique, et
éventuellement (iii) au moins un inhibiteur de synthèse
d'histamine, dans un véhicule pharmaceutiquement
acceptable.

35 Une première forme de composition
pharmaceutique anti-allergique préférée selon l'invention
comprend (i) au moins un allergène et (ii) au moins un

5 composé antihistaminique, dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable, permettant la libération des peptides et des autres substances chimiques d'une manière autonome au niveau galénique.

10 Avantageusement, ledit allergène est choisi parmi les antigènes ou mélange d'antigènes majeurs d'acariens capables d'induire une réaction immune. En effet, les travaux réalisés dans le cadre de l'invention ont consisté à utiliser des antigènes ubiquitaires
15 d'acariens. Ces antigènes sont présents en quantité importante dans l'environnement et sont à l'origine du développement des réactions allergiques dans le monde. Deux acariens, *D. Ptérynyssinus* (DP) et *D. Farinae* (DF) sont les plus représentés dans l'environnement mondial.

20 L'invention envisage tout particulièrement comme allergène, une cystine protéase porteuse de l'antigénicité qui est identique à 90 % pour ces deux acariens. Les séquences epigénique et en acides aminés de la cystine protéase de *D. Ptérynyssinus* (DP) sont
25 représentées dans la liste de séquences en annexe respectivement sous les numéros SEQ ID NO : 1 et SEQ ID NO : 2.

30 Les allergènes mis en œuvre dans les compositions de l'invention peuvent être, soit des extraits obtenus à partir de matériel biologique brut, soit des protéines totalement ou partiellement purifiées, éventuellement produites par génie génétique, ou par synthèse peptidique.

35 Ainsi, l'invention concerne encore comme allergène, des épitopes peptidiques de la cystine protéase. Il a en effet été mis en évidence trois parties épitopiques constituant des déclencheurs de la réaction

5 immune. Il s'agit des trois peptides de séquences
suivantes:

RMQGGCGSCN (SEQ ID NO : 3)

QPNYHAVNIV (SEQ ID NO : 4)

WTVRNSWDT (SEQ ID NO : 5)

10 et leurs possible analogues.

Les séquences des épitopes protéiques cités
plus haut peuvent contenir des amorces ainsi que des
séquences supplémentaires en acides aminés ou des
substitutions facilitant leur accrochage au Complexe
15 Majeur d'Histocompatibilité (CMH).

L'invention envisage donc tout spécialement
des compositions pharmaceutiques comprenant comme
allergène l'un au moins de ces trois peptides.

20 Ces épitopes peptidiques sont strictement
identiques chez DF, DP, ainsi que chez d'autres acariens,
car porteurs de la fonction enzymatique de la cystine
protéase. Leur lipophilie, ainsi que le fait qu'elles
supportent la fonction enzymatique, expliquent que ces
25 parties épitopiques sont constantes d'une espèce
d'acariens à une autre et qu'elles sont le siège d'une
réaction immune générale.

L'utilisation de ces parties, soit sous forme
de protéines cyclisées, soit sous forme épigénique, voire
30 sous la forme de leur ARN, doit induire une tolérance à
l'antigène naturel et diminuer le niveau général de la
réaction immune amont.

La cyclisation des épitopes et/ou l'inclusion
des motifs épigéniques dans une séquence plus importante
35 permet une amélioration de la présentation des antigènes
aux lymphocytes T. Cette amélioration de la présentation
permettra une présentation des antigènes et des épitopes

5 au CMH et par ce biais va déclencher la réaction immune
de tolérance. En effet, les antigènes doivent au
préalable être remaniés par les CPA. La forme épitopique
simple ne permet pas un remaniement par les CPA car,
d'une manière générale, seule une protéine plus longue
10 que 10 acides aminés peut être découpée et présentée par
les CPA aux lymphocytes T.

Ces peptides peuvent être associés à tout
vecteur pharmaceutiquement acceptable par exemple de
15 nature phospholipidique.

Lorsqu'il s'agit des épigènes, ces derniers
peuvent être amorcés par la séquence de nucléotides
suivante : 5'GCGGCGGCG 3' (SEQ ID NO : 6).

20 La réaction contrôlée du switch TH2/TH1
induite par cette protéine ou son épigène peut également
se faire par d'autres méthodes en particulier avec les
amorces de nucléotides selon la séquence suivante 5'
TGAGCGGCGGCG 3' (SEQ ID NO : 7), ainsi que toute autre
25 méthode permettant le contrôle amont du switch TH2/TH1.

Il est ainsi possible d'intégrer les épigènes
correspondant aux épitopes de DP/DF avec une séquence
d'amorces de nucléotides de séquence (SEQ ID NO : 7) en
alternant ladite séquence (SEQ ID NO : 7) et un épitope
30 de façon à intégrer les trois épitopes majeurs de DP/DF
pris ensemble ou séparément.

L'intégration des épitopes pris ensemble
conduit à avoir un ensemble constitué d'une séquence
d'amorces de nucléotides (SEQ ID NO : 7) un premier
35 épitope majeur, une séquence d'amorces de nucléotides
(SEQ ID NO : 7), un deuxième épitope majeur, une séquence

5 d'amorces de nucléotides (SEQ ID NO : 7), un troisième
épitope majeur.

L'intégration des épitopes pris séparément
conduit à mixer trois ensembles constitués chacun d'une
séquence d'amorces de nucléotides (SEQ ID NO : 7) et d'un
10 épitope majeur. Cette intégration des épitopes avec une
séquence d'amorces de nucléotides selon la séquence
suivante (SEQ ID NO : 7) doit améliorer l'efficacité de
présentation des épitopes DP/DF aux lymphocytes T. Par
cette présentation améliorée, les épitopes de DP/DF vont
15 stimuler le switch TH1 et donc abaisser le niveau de
réaction allergique.

L'utilisation de ces épitopes, ou d'une
solution permettant le switch TH1/TH2 telle les amorces
de nucléotides selon la séquence (SEQ ID NO : 7) d'une
20 part, et leur association avec un composé anti-
histaminique et éventuellement un inhibiteur de la
synthèse d'histamine, d'autre part, constituent une
solution efficace et innovante de prévention et
traitement de l'allergie.

25 En conséquence, les compositions de
l'invention comprennent une quantité efficace d'au moins
un allergène comme défini précédemment sans présager du
rôle de cet allergène dans la symptomatologie du patient.

Cette approche permet d'aborder d'une manière
30 globale la maladie allergique sans se préoccuper de la
spécificité de l'allergène. En effet, la composition
selon l'invention permet de traiter un niveau de
réactivité immune et non de proposer une immunothérapie
spécifique.

35

La mise en œuvre de l'allergène, sous les
différentes formes décrites ci-dessus, dans les

5 compositions selon l'invention, permet d'induire une
tolérance à l'antigène naturel et diminue le niveau
général de la réaction immune amont. Cependant, comme
indiqué précédemment, l'allergène ne peut à lui seul
guérir l'allergie car subsiste la réaction terminale
10 toxique et inflammatoire qui s'auto-entretient en
l'absence de stimulation antigénique. Cette réaction doit
également être traitée en bloquant la phase terminale de
l'allergie. Le blocage des récepteurs à l'histamine est
la voie effectrice principale. Ce blocage doit
15 s'effectuer sur un temps suffisamment long pour qu'un
retour (feed-back) négatif sur la synthèse de ces
récepteurs s'effectue également. Les antihistaminiques
sont les molécules anti-récepteurs de choix pour bloquer
cette réaction terminale. Ainsi, les compositions de
20 l'invention comprennent, outre l'allergène, un composé
anti-histaminique et éventuellement un inhibiteur de la
synthèse de l'histamine.

A titre de composés anti-histaminiques, on
peut citer: la bromphéniramine, la cétirizine, la
25 fexofénadine, la cyproheptadine, la dexchlorphéniramine,
la hydroxizine, le kétotifène, la loratadine, la
méquitazine, l'oxotomide, la mizolastine, l'ébastine,
l'astémizole, la carbinoxamide, l'alimémazine, la
buclizine, le chlorhydrate de cyclizine, la doxylamine.

30 Comme indiqué ci-dessus, l'allergie
s'accompagne également d'une synthèse accrue d'histamine
qui est également une cause d'auto-entretien de la
réaction inflammatoire terminale. Cette synthèse
35 d'histamine peut éventuellement être contrôlée pour
améliorer l'efficacité de la composition pharmaceutique
proposée précédemment. Ce contrôle passe par l'inhibition

5 de la synthèse de l'histamine. En conséquence, les
compositions de l'invention comprennent une quantité
efficace d'un composé antihistaminique qui peut être
associé éventuellement à un inhibiteur de la synthèse de
10 l'histamine. Ainsi les voies terminales effectrices de
la cascade finale de la réaction allergique. La voie
terminale de synthèse et de stimulation des récepteurs à
l'histamine doit ainsi être bloquée d'une manière globale
pour une efficacité améliorée de la composition.

15 Une forme de mise en œuvre particulière de
l'invention consiste aussi en une composition
pharmaceutique anti-allergique comprenant au moins un
composé antihistaminique et au moins un composé inhibiteur
20 de synthèse de la synthèse d'histamine, lesdits composés
étant associés dans ladite composition avec un véhicule
pharmaceutiquement acceptable.

A titre d'exemple d'un composé inhibiteur de
la synthèse d'histamine, on peut citer un inhibiteur de
25 l'histidine décarboxylase comme la tritoqualine.

En empêchant la synthèse d'histamine,
l'inhibiteur de l'histidine décarboxylase renforce
l'efficacité de la composition dans son action sur la
phase aval du mécanisme biologique de l'allergie en
30 venant en complément de la partie antihistaminique.

Les compositions selon l'invention permettent
de disposer d'une nouvelle approche allergénique
constituant une vaccination préventive du développement
35 des maladies allergiques. L'objectif étant de faire
retrouver à l'organisme une homéostasie de défense
silencieuse par rapport à son environnement.

5

10

Les compositions selon l'invention comprennent une quantité d'allergènes de l'ordre de 1 à 1500 µg et avantageusement de 10 à 150 µg. Dans le cas des peptides, chacun de ceux-ci est avantageusement présent dans des proportions de l'ordre de 1 à 1500 µg de façon à freiner la réaction immunologique aboutissant à une synthèse accrue des IgE.

15

Le composé anti-histaminique est présent dans les compositions de l'invention dans une proportion de l'ordre de 1 à 2000 mg.

20

Dans le cas d'une composition selon l'invention comprenant un composé antihistaminique et un composé inhibiteur de synthèse de la synthèse d'histamine, ces composés sont présents dans une proportion de :

25

- 5 à 200 mg d'antihistaminique, et
- de 10 à 300 mg d'un inhibiteur de l'histidine décarboxylase comme la tritotoqualine.

30

Les compositions selon l'invention peuvent se présenter sous une forme pour l'application transdermique, par exemple une pommade pour l'enfant, pour l'administration orale, par exemple lyoc à libération lente, ou encore des comprimés gastro-résistants ou des gommes. Il peut aussi s'agir de spray ou de collyre, ou de formes galéniques à délitement programmé en mucosal et secondairement per os.

35

Ainsi, les compositions de l'invention se prêtent à différents modes d'administration choisis en

5 adaptation avec le profil pathologique du patient et son
âge. Pour les enfants, la forme patch ou la forme sirop
ou comprimé à sucer. Les autres formes collyre ou
injection peuvent également être utilisées. Chez
10 l'adulte, toutes les formes galéniques sont
envisageables.

L'intérêt d'une forme couplée permet
également une simplicité thérapeutique, une adhésion au
traitement simplifiée et donc au final une meilleure
réussite des traitements.

15

Cette solution permet également de prévenir
la maladie allergique et pas seulement des états
pathologiques patents. Les enfants de parents allergiques
pourraient être la cible majeure de ces traitements de
20 prévention. Il en résulte moins de durée
d'hospitalisation, moins de traitement antibiotique et
une qualité de vie améliorée. En effet le switch TH2/TH1
doit intervenir le plus précocément possible pour être
efficace, car chez le nourrisson c'est la voie TH2 qui est
25 prédominante, responsable d'une hyperactivité à
l'environnement. La bascule TH2/TH1 doit être précoce
pour être le plus durable possible car la stimulation
antigénique par les antigènes de l'environnement
(acariens, et bactéries) sont des stimulateurs de la voie
30 TH2.

Ainsi, la composition pharmaceutique selon
l'invention est particulièrement utile pour la
préparation d'un médicament destiné au traitement de la
35 réaction d'hypersensibilité allergique.

5 Avantageusement la composition pharmaceutique selon l'invention se présente sous une forme galénique à délitement programmé en mucosale ou sub linguale et secondairement *per os*.

10 La composition pharmaceutique selon l'invention est également utile pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention de la réaction d'hypersensibilité allergique, au traitement ou a la prévention de l'asthme allergique de la rhinite allergique de l'eczéma atopique et allergique.

15 Enfin, la composition pharmaceutique selon l'invention est particulièrement utile pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention des manifestations allergiques de l'enfant, du nourrisson et de l'adulte.

20 D'autres avantages et caractéristiques de l'invention apparaîtront à la lecture des observations cliniques concernant le traitement de patients allergiques selon le tableau cité plus loin.

25 Ces observations ont été effectuées sur une centaine de patients, auxquels on a administré une composition selon l'invention associant au moins un allergène et un composé anti-histaminique.

30 Les patients ont un âge compris entre 7 et 60 ans. Ils présentent au moins un test positif acarien ou pollen, testé par prick test, ainsi qu'une symptomatologie de rhinite ou d'asthme depuis au moins un an.

5 Le profil pathologique des patients est classé selon la typologie suivante comprenant trois catégories descriptives: l'inflammation, la sécrétion et l'élément figuré.

10 - Seul l'examen clinique permet de classer l'inflammation. On considère qu'il y a inflammation quand l'examen des muqueuses ou des organes cibles présente une coloration rouge signant ainsi un phénomène inflammatoire.

15 - La sécrétion concerne l'observation d'un exudat purulent ou non qui atteint un organe cible (muqueuses, peau, etc.).

20 - L'élément figuré est une modification de la structure de l'organe considéré qui peut se présenter sous plusieurs formes pathologiques. On ne tient compte que de la présence de cette modification sans entrer dans le détail de cette modification.

25 Le classement de la gravité pathologique se fait sur 4 niveaux distinguant l'intensité de l'atteinte selon une classification allant de 1 à 4, sous forme de fraction 1/4, 1/2 ou de nombre entier.

30 Ainsi, selon ce classement, une notation de 1/4 signifie une atteinte de l'organe cible compris entre 0 et inférieure à 1/4. Pour une notation de 1/2, ce classement signifie que l'atteinte est comprise entre 1/4 et la moitié de l'organe cible; pour 3/4, cette notation signifie que l'atteinte est supérieure à 1/2 et inférieure à 3/4; pour 1, elle signifie que l'atteinte est supérieure à 3/4.

35 Une première catégorie d'organes cibles est classée selon cette typologie. Elle comprend les yeux, le nez, le pharynx, le larynx et la peau.

5 Pour le poumon, la classification se fait
selon les résultats d'une exploration fonctionnelle
respiratoire avec des chiffres exprimés en pourcentage
par rapport à la valeur normale (selon une classification
internationale tenant compte en particulier de l'âge et
10 de la taille).

Les patients sont suivis avec visite au moins
à 2 mois, à 8 mois, à 12 mois, à 24 mois. L'évolution des
thérapeutiques prises et le nombre d'unités prises sont
analysés.

15 Le tableau I ci-dessous donne une claire
indication des résultats très positifs obtenus après
environ 8 mois de traitement. On constate une nette
amélioration de l'état pathologique des patients avec un
20 score clinique total de gravité passant en moyenne d'un
indice 9,56 à un indice 2,47 et un écart-moyen évoluant
de 1,15 à 0,53 confirmant l'efficacité du traitement sur
toutes les classes d'âge et de sexe des patients. La
moyenne du nombre d'organes cibles atteints passe de 3,69
25 à 1,73 tandis que l'écart moyen des nombres d'organes
cible atteints est réduit de 0,49 à 0,41.

Tableau I

Référence Patient	Sexe	Date de Naissance	DATE DE CONSULTATION INITIALE	Nb de TESTS +	Consultation initiale		3ème consultation après 8 mois de traitement	
					Nb organes Cibles atteints	Score clinique total	Nb organes Cibles atteints	Score clinique total
1	M	1964	1996	3	3	7	2	2
2	F	1936	2000	4	3	6	1	2
3	F	1944	1993	8	4	10	2	2
4	F	1974	1997	8	4	9	1	3
5	F	1950	1997	8	4	9	2	3

Référence Patient	Sexe	Date de Naissance	DATE DE CONSULTATION INITIALE	Nb de TESTS +	Consultation initiale		3ème consultation après 8 mois de traitement	
					Nb organes Cibles atteints	Score clinique total	Nb organes Cibles atteints	Score clinique total
6	M	1960	1997	7	4	8	1	2
7	F	1944	1996	4	3	6	2	2
8	F	1963	1993	4	5	10	1	2
9	M	1988	1993	7	4	8	2	2
10	M	1991	1993	3	4	9	1	2
11	M	1971	2000	6	3	9	1	2
12	M	1948	2000	3	4	9	1	2
13	M	1929	2000	3	3	7	2	2
14	M	1953	1999	5	4	9	1	1
15	F	1932	1994	10	4	10	1	2
16	F	1934	1996	8	6	11	2	2
17	F	1982	1993	5	4	10	2	2
18	F	1968	1994	4	4	10	2	2
19	M	1996	1996	4	4	10	1	3
20	F	1991	1997	5	4	10	2	3
21	F	1990	1996	7	3	8	1	2
22	F	1949	2000	4	4	8	2	3
23	M	1995	2000	3	2	6	1	2
24	F	1961	1994	8	3	8	1	2
25	M	1987	1994	7	4	9	2	3
26	F	1991	1995	8	3	8	1	2
27	M	1967	1994	7	3	9	2	2
28	M	1989	1994	7	4	9	2	3
29	M	1947	1999	5	4	9	2	2
30	F	1920	1999	2	3	8	1	2
31	F	1963	1997	6	4	9	2	2
32	M	1979	1998	4	4	9	1	2
33	F	1983	2000	3	3	8	2	2
34	M	1996	1999	7	4	8	2	2
35	F	1946	1995	7	3	8	2	3
36	F	1958	1995	5	4	10	2	2
37	F	1946	1997	6	4	11	2	2
38	F	1965	1993	3	3	9	1	2
39	M	1973	2000	7	4	9	2	2
40	M	1957	1995	5	4	9	2	2
41	F	1942	1995	8	4	9	2	2
42	F	1933	1999	4	3	9	1	3
43	F	1959	1999	4	3	8	2	3
44	F	1965	1999	3	4	10	2	2
45	F	1944	1999	3	4	10	2	3
46	F	1942	1996	6	4	11	1	3

Référence Patient	Sexe	Date de Naissance	DATE DE CONSULTATION INITIALE	Nb de TESTS +	Consultation initiale		3ème consultation après 8 mois de traitement	
					Nb organes Cibles atteints	Score clinique total	Nb organes Cibles atteints	Score clinique total
47	F	1948	1997	6	4	11	2	3
48	F	1963	1999	4	4	10	2	2
49	M	1981	1999	5	4	12	2	2
50	M	1995	2000	5	4	12	2	2
51	M	1989	1999	5	4	10	2	2
52	M	1997	1998	4	4	10	2	3
53	F	1997	1998	5	4	9	1	3
54	F	1995	1997	4	4	10	2	3
55	F	1984	1993	3	3	9	1	2
56	M	1969	1996	10	4	12	2	3
57	M	1951	1996	11	4	11	2	2
58	M	1992	1997	5	4	11	2	3
59	M	1975	1994	4	3	9	1	2
60	M	1977	2000	5	4	12	2	3
61	M	1989	1993	5	4	12	2	3
62	M	1994	1998	8	4	11	2	3
63	F	1993	1998	7	4	10	2	2
64	F	1988	1993	3	3	9	2	3
65	F	1940	1999	4	4	11	2	2
72	F	1951	2000	6	4	11	2	3
73	F	1956	1999	5	4	11	2	3
74	M	1982	1994	4	3	9	2	3
75	F	1944	1998	3	4	12	2	2
76	F	1992	1997	7	3	9	2	3
77	M	1997	1993	4	3	9	1	3
78	F	1955	1997	5	4	10	2	3
79	F	1996	1999	4	3	8	2	3
80	F	1936	1993	5	4	10	1	2
81	M	1949	1998	5	3	10	2	2
82	M	1966	1993	4	3	9	2	2
83	F	1963	2000	5	4	10	1	2
84	F	1954	1993	5	4	11	2	2
85	F	1995	2000	4	3	9	2	3
86	M	1988	1994	6	3	8	2	2
87	F	1969	1997	6	4	9	2	3
88	M	1963	1993	5	4	9	2	2
89	M	1994	1998	7	4	10	1	3
90	F	1992	1997	6	3	9	3	3
91	M	1988	1999	6	4	11	2	3
92	M	1955	1993	6	4	11	2	3
93	M	1944	1996	7	4	13	2	3

					Consultation initiale		3ème consultation après 8 mois de traitement	
Référence Patient	Sexe	Date de Naissance	DATE DE CONSULTATION INITIALE	Nb de TESTS +	Nb organes Cibles atteints	Score clinique total	Nb organes Cibles atteints	Score clinique total
94	M	1986	1994	6	4	12	2	3
95	M	1954	1996	6	4	11	2	3
96	F	1989	1993	6	4	12	2	2
97	M	1965	1995	6	3	8	2	3
98	M	1986	1994	4	3	9	2	4
99	F	1956	1995	4	4	10	2	3
100	F	1944	1993	2	3	9	1	3
101	F	1995	1998	5	3	9	2	4
102	M	1960	1996	3	3	8	2	3
103	F	1928	1995	6	4	10	2	3

5

Le Tableau II ci-dessous montre la moyenne des scores cliniques ainsi que l'écart moyen des scores obtenus.

10

Tableau II

	VISITE INITIALE	VISITE A 8 MOIS
MOYENNE DES SCORES CLINIQUES	9,56	2,47
ECART-MOYEN DES SCORES	1,15	0,53

15

Le Tableau III ci-après illustre la moyenne du nombre d'organes cibles atteints ainsi que l'écart moyen du nombre d'organes cibles atteints.

20

Tableau III

	VISITE INITIALE	VISITE A 8 MOIS
MOYENNE DU NB D'ORGANES CIBLE ATTEINTS	3,69	1,73
ECART-MOYEN DU NB D'O.C. ATTEINTS	0,49	0,41

25

5

REVENDICATIONS

10

1) Composition pharmaceutique anti-allergique caractérisée en ce qu'elle comprend au moins deux agents actifs choisis parmi : (i) un allergène, (ii) un composé antihistamique, (iii) un inhibiteur de synthèse d'histamine, lesdits agents actifs étant associés dans ladite composition avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

15

20

2) En conséquence, l'invention a plus particulièrement pour objet une composition pharmaceutique anti-allergique comprenant (i) au moins un allergène et (ii) au moins un composé antihistamique, et éventuellement (iii) au moins un inhibiteur de synthèse d'histamine, dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

25

3) Composition pharmaceutique anti-allergique selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle comprend (i) au moins un allergène et (ii) au moins un composé antihistaminique, dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable, permettant la libération des peptides et des autres substances chimiques d'une manière autonome au niveau galénique.

30

35

4) Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que l'allergène est choisi parmi les antigènes ou mélange d'antigènes majeurs d'acariens capables d'induire une réaction immune.

5 5) Composition pharmaceutique selon l'une
quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée en ce
que l'allergène est un antigène majeur de *D. Ptéronyssinus* et/ou *D. Farinae*.

10 6) Composition pharmaceutique selon l'une
quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce
que l'allergène est une cystine protéase.

15 7) Composition pharmaceutique selon l'une
quelconque des revendications précédentes, caractérisée
en ce que l'allergène est au moins un épitope peptidique
d'une cystine protéase.

20 8) Composition pharmaceutique selon l'une
quelconque des revendications précédentes, caractérisée
en ce que l'allergène est au moins un épitope peptidique
d'une cystine protéase dont la séquence en acides aminés
est choisie parmi SEQ ID NO : 1 et SEQ ID NO : 2 dans la
liste de séquences en annexe.

25 9) Composition pharmaceutique selon l'une
quelconque des revendications précédentes, caractérisée
en ce que l'allergène est un peptide ou un mélange de
peptides choisi dans le groupe comprenant les peptides de
30 séquences SEQ ID NO : 3, SEQ ID NO : 4, SEQ ID NO : 5
dans la liste de séquences en annexe.

35 10) Composition pharmaceutique selon l'une
quelconque des revendications précédentes, caractérisée
en ce que le composé anti-histaminique est choisi dans le
groupe comprenant: la bromphéniramine, la cétirizine, la
féxofénadine, la cyproheptadine, la dexchlorphéniramine,

5 la hydroxizine, le kétotifène, la loratadine, la méquitazine, l'oxotomide, la mizolastine, l'ébastine, l'astémizole, la carbinoxamide, l'alimémazine, la buclizine, le chlorhydrate de cyclizine, la doxylamine.

10 11) Composition pharmaceutique anti-allergique selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un composé antihistamique et au moins un composé inhibiteur de la
15 dans ladite composition avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

20 12) Composition pharmaceutique selon la revendication 11, caractérisée en ce que le composé inhibiteur de la synthèse d'histamine est un inhibiteur de l'histidine décarboxylase.

25 13) Composition pharmaceutique selon la revendication 12, caractérisée en ce que le composé inhibiteur de l'histidine décarboxylase est la tritoqualine.

30 14) Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité d'allergène de l'ordre de 1 à 1500 µg et de préférence de 10 à 150 µg.

35 15) Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité de composé anti-histaminique de 1 à 2000 mg et de préférence de 5 à 200 mg.

5

16) Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, caractérisée en ce qu'elle comprend un inhibiteur de la synthèse d'histamine.

10

17) Composition pharmaceutique selon la revendication 16, caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité d'inhibiteur de la synthèse d'histamine comprise entre 1 et 2000 mg.

15

18) Composition pharmaceutique selon quelconque des revendications 11 à 13, caractérisée en ce qu'elle comprend de 5 à 200 mg d'antihistaminique, et de 10 à 300 mg d'un inhibiteur de l'histidine décarboxylase comme la tritoqualine.

20

19) Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 ou 14, caractérisée en ce qu'elle comprend une séquence d'amorces de nucléotides SEQ ID No. : 6 dans la liste de séquences en annexe incluant une séquence épigénique de la protéine majeure de l'acarien, en lieu et place de la composition comprenant la protéine majeure de l'acarien

25

20) Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, 14 ou 19, caractérisée en ce qu'elle comprend une séquence d'amorces de nucléotides selon la séquence SEQ ID No. : 6 dans la liste de séquences en annexe incluant une séquence épigénique d'au moins un épitope de l'allergène majeur de l'acarien en lieu et place de la composition comprenant la protéine majeure de l'acarien.

30

35

5

21) Composition pharmaceutique selon la revendication 20, caractérisée en ce qu'elle comprend des séquences d'amorces de nucléotides selon la séquence SEQ ID No. : 6 dans la liste de séquences en annexe incluant de manière alternée au moins deux séquences épigéniques d'au moins un épitope de l'allergène majeur de l'acarien en lieu et place de la composition comprenant la protéine majeure de l'acarien.

10

15

22) Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 ou 14, caractérisée en ce qu'elle comprend une séquence d'amorces de nucléotides SEQ ID No. : 7 dans la liste de séquences en annexe incluant une séquence épigénique de la protéine majeure de l'acarien, en lieu et place de la composition comprenant la protéine majeure de l'acarien

20

25

23) Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, 14 ou 22, caractérisée en ce qu'elle comprend une séquence d'amorces de nucléotides selon la séquence SEQ ID No. : 7 dans la liste de séquences en annexe incluant une séquence épigénique d'au moins un épitope de l'allergène majeur de l'acarien en lieu et place de la composition comprenant la protéine majeure de l'acarien.

30

35

24) Composition pharmaceutique selon la revendication 23, caractérisée en ce qu'elle comprend des séquences d'amorces de nucléotides selon la séquence SEQ ID No. : 7 dans la liste de séquences en annexe incluant de manière alternée au moins deux séquences épigéniques d'au moins un épitope de l'allergène majeur de l'acarien

5 en lieu et place de la composition comprenant la protéine majeure de l'acarien.

10 25) Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 ou 14, caractérisée en ce qu'elle comprend une séquence d'ARN permettant le codage de la protéine majeure de l'acarien en lieu et place de la composition comprenant la protéine majeure de l'acarien.

15 26) Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle permet le switch TH2/TH1 et la réduction de la réaction allergique à la fois sur la phase amont (synthèse d'Ig E) et sur la phase aval (synthèse et
20 libération d'histamine).

25 27) Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle est libérée sous forme de patch transcutané pour permettre un meilleur accès des allergènes utilisés et/ou leurs épitopes aux cellules présentatrices d'antigène.

30 28) Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle est libérée sous forme mucosale, collyre, spray nasal ou bronchique.

35 29) Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle est libérée sous forme galénique à

5 délitement programmé en mucosale ou sub-linguale et
secondairement *per os*.

10 30) Composition pharmaceutique selon l'une
quelconque des revendications précédentes, pour la
préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la
prévention de la réaction d'hypersensibilité allergique.

15 31) Composition pharmaceutique selon l'une
quelconque des revendications précédentes, pour la
préparation d'un médicament destiné au traitement ou a la
prévention de l'asthme allergique, de la rhinite
allergique, de l'eczéma atopique et allergique

20 32) Composition pharmaceutique selon l'une
quelconque des revendications précédentes, pour la
préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la
prévention des manifestations allergiques de l'enfant, du
nourrisson et de l'adulte

LISTAGE DES SEQUENCES

<110> ANTIALIS

<120> Composition pharmaceutique anti-allergique comprenant au moins un allergene et au moins un compose antihistaminique.

<130> B112812-antialis

<140> FR2001-xxxxx

<141> 2001-03-30

<160> 7

<170> PatentIn version 3.0

<210> 1

<211> 666

<212> DNA

<213> Dermatophagoides pteronyssinus

<400> 1

```

actaacgcct gcagtatcaa tggaaatgct ccagctgaaa tcgatttgcg acaaatgcga      60
actgtcactc ccattcgat gcaaggaggc tgtgggtcat gttgggcttt ctctggtggt      120
gccgcaactg aatcagctta tttggctcac cgtaatcaat cattggatct tgctgaacaa      180
gaattagtcg attgtgcttc ccaacacggt tgtcatgggtg ataccattcc acgtgggtatt      240
gaatacatcc aacataatgg tgtcgtccaa gaaagctact atcgatacgt tgcacgagaa      300
caatcatgcc gaccaccaaa tgcacaacgt ttcggtatct caaactattg ccaaatttac      360
ccaccaaatg caaacaaaat tcgtgaagct ttggctcaaa cccacagcgc tattgccgctc      420
attattggca tcaaagattt agacgcattc cgtcattatg atggccgaac aatcattcaa      480
cgcgataatg gttaccaacc aaactatcac gctgtcaaca ttgttggtta cagtaacgca      540
caaggtgtcg attattggat cgtacgaaac agttgggata ccaattgggg tgataatggt      600
tacgggttatt ttgctgccaa catcgatttg atgatgattg aagaatatcc atatgttgtc      660
attctc

```

<210> 2

<211> 222

<212> PRT

<213> Dermatophagoides pteronyssinus

<220>

<221> PEPTIDE

<222> (1)..(222)

<223> Séquence peptidique cystine protéase.

<400> 2

```

Thr Asn Ala Cys Ser Ile Asn Gly Asn Ala Pro Ala Glu Ile Asp Leu
1          5          10          15

```

```

Arg Gln Met Arg Thr Val Thr Pro Ile Arg Met Gln Gly Gly Cys Gly
20          25          30

```

```

Ser Cys Trp Ala Phe Ser Gly Val Ala Ala Thr Glu Ser Ala Tyr Leu
35          40          45

```

```

Ala His Arg Asn Gln Ser Leu Asp Leu Ala Glu Gln Glu Leu Val Asp
50          55          60

```

```

Cys Ala Ser Gln His Gly Cys His Gly Asp Thr Ile Pro Arg Gly Ile

```

```
<210> 3
<211> 10
<212> PRT
<213> Dermatophagoides pteronyssinus
<220>
<221> PEPTIDE
<222> (1)..(10)
<223> Comporte epitope de cystine protease.
<400> 3
```

Arg Met Gln Gly Gly Cys Gly Ser Cys Asn
1 5 10

```
<210> 4
<211> 10
<212> PRT
<213> Dermatophagoides pteronyssinus
<220>
<221> peptide
<222> (1)..(10)
<223> Comporte epitope cystine protaese.
<400> 4
```

Gln Pro Asn Tyr His Ala Val Asn Ile Val
1 5 10

```
<210> 5
<211> 9
<212> PRT
<213> Dermatophagoides pteronyssinus
<220>
```

<221> peptide
<222> (1)..(9)

<223> Comporte epitope cystine protease.

<400> 5

Trp Thr Val Arg Asn Ser Trp Asp Thr
1 5

<210> 6
<211> 9
<212> DNA
<213> Dermatophagoides pteronyssinus
<220>
<221> amorce
<222> (1)..(9)
<400> 6
gcggcggcg

9

<210> 7
<211> 12
<212> DNA
<213> Dermatophagoides pteronyssinus
<220>
<221> amorce
<222> (1)..(12)
<400> 7
tgagcggcg cg

12